

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-267960

(43)Date of publication of application : 17.10.1995

(51)Int.Cl.

C07D487/14

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

(21)Application number : 06-079319

(71)Applicant : LEDERLE JAPAN LTD

(22)Date of filing : 28.03.1994

(72)Inventor : KANEDA SOICHI
MATSUNAGA HIROSHI
SHIMIZU HISASHI
KUMAGAI TOSHIO

(54) PYRROLO (3,2-E) PYRAZOLO (1,5--A) PYRIMIDINE DERIVATIVE AND CIRCULATORY DISEASE THERAPEUTIC AGENT CONTAINING THE SAME

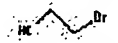
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new derivative having excellent vasodilative activity, hypotensive activity, anti-hyperlipemic activity and blood platelet coagulation inhibitory activity, thus serving as a circulatory disease therapeutic agent excellent in efficacy sustainability and safety.

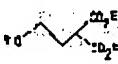
CONSTITUTION: The objective derivative (salt) is expressed formula I (R is H or a lower alkyl), e.g. 8-t-butyl-3-cyano-6,7-dihydro-8H-pyrrolo[3,2-e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. This derivative (salt) can be obtained by the following processes: the hydroxy group of ethylbromohydrin of formula II is protected, followed by reaction with a malonic di-lower alkyl ester into a compound of formula III, which is then reacted with 3-amino-4-cyanopyrazole to produce a compound of formula IV, which is then halogenated into a compound of formula V which is, in turn, reacted with ammonia or a lower al-kyllamine to form a compound of formula VI, which is then dehalogenated.



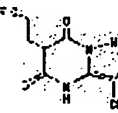
I



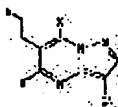
II



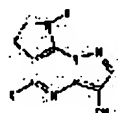
III



IV



V



VI

LEGAL STATUS

BEST AVAILABLE COPY

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-267960

(43) 公開日 平成7年(1995)10月17日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/14		7019-4C		
A 6 1 K 31/505	ABN			
	ABR			
	ABU			
	ACB			
審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 9 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平6-79319	(71) 出願人	000230478 日本レダリー株式会社 東京都中央区京橋1丁目10番3号
(22) 出願日	平成6年(1994)3月28日	(72) 発明者	金田 宗一 埼玉県志木市柏町4-3-63 サニーコー ト柏101号
		(72) 発明者	松永 浩 埼玉県新座市新座3丁目6-3-307
		(72) 発明者	清水 壽 徳島県徳島市南庄町4丁目35-8 セジュ ールサトウ202号
		(72) 発明者	熊谷 年夫 埼玉県川越市小仙波町3-15-37
		(74) 代理人	弁理士 草間 攻 (外1名)

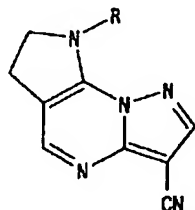
(54) 【発明の名称】 ビロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及びこれを含有する循環器系疾患治療剤

(57) 【要約】

【目的】 優れた血管拡張作用、降圧作用、抗高脂血症作用及び血小板凝集抑制作用を有する新規なビロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体またはその塩、並びにこれを有効成分とする循環器系疾患治療剤の提供。

【構成】 式 (I) :

【化1】



(I)

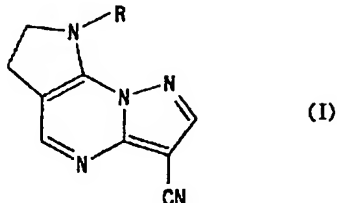
式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を表す、で示される8-置換-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-8H-ビロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式 (I)

【化1】



式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を表す、で示される8-置換-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載のピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする循環器系疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は優れた血管拡張作用、降圧作用、抗高脂血症作用及び血小板凝集抑制作用を有する新規なピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその塩、並びにこれを有効成分とする循環器系疾患治療剤に関する。

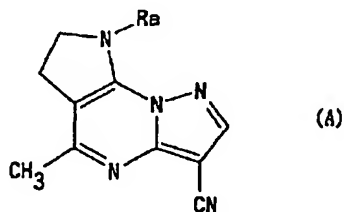
【0002】

【従来の技術】 我が国の人口の老齢化に伴い、その死因は循環器系疾患が増加し、悪性腫瘍と共に大きな割合を占めていることは周知の事実である。循環器系疾患治療薬として血管拡張により血圧を降下させ且つ血流の改善作用を行うことは極めて有効な方法であり、また血小板凝集作用を抑制することは動脈血栓の発生を防止する有用な手段である。またCa⁺⁺ブロッカー作用を有する化合物は抗不整脈作用を有する場合が多く、これらの疾患は相互に関連がある。したがって、これらの循環器系疾患に対し総合的に有効な薬剤の開発が望まれている。

【0003】 かかる観点に立脚し、本発明者らは先に下記一般式 (A) :

【0004】

【化2】



【0005】 で表わされるピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体が優れた循環器系疾患に対する治療効果を有することを見出し、特許出願した (特開平 2-275882 号公報)。しかしながら、

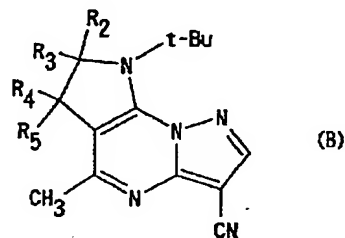
2

この化合物 (A) は *in vitro* では優れた効果を示すが、*in vivo* においてはピロリン環部分が容易に酸化的代謝を受け不活性化が起こってしまい、効果が持続しないという欠点を有していた。

【0006】 続いて本発明者らは、下記一般式 (B) :

【0007】

【化3】



【0008】 で表される化合物が生体内で不活性化し難く、薬効の持続が良好であることを見出し、上記式 (A) の化合物の欠点を克服する薬剤となることを期待して特許出願した (特開平 5-255377 号公報)。

【0009】 ところが、上記式 (B) の化合物は、ピロリン環部分への酸化的代謝を避けるべくアルキル基等の置換基を導入しているために種々の立体異性体が存在する。このため、式 (B) の化合物を医薬品として製品化する場合にはこれらの立体異性体を分離する必要があり、製造コストが高くなってしまいう問題があった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 以上のとおり、循環器系に対する優れた薬理活性を有する化合物が見出されながら、生体内での不活性化や製造コストが問題となり、未だ、優れた循環器系疾患治療剤として現実に製品化し得る化合物が得られていないのが実情である。

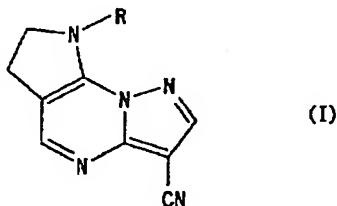
【0011】

【課題を解決する為の手段】 かかる実情に鑑み鋭意検討を行った結果、本発明者らは、後記式 (I) で表わされる化合物が循環器系に対する極めて優れた薬理活性を有することを見出し、その薬効の持続性が良好であるばかりでなく、その比較的簡単な構造のため製造工程で立体異性体を生じないため製造コストを低く抑えることが可能であることを確認して本発明を完成した。

【0012】 すなわち、本発明は次の式 (I)

【0013】

【化4】



3

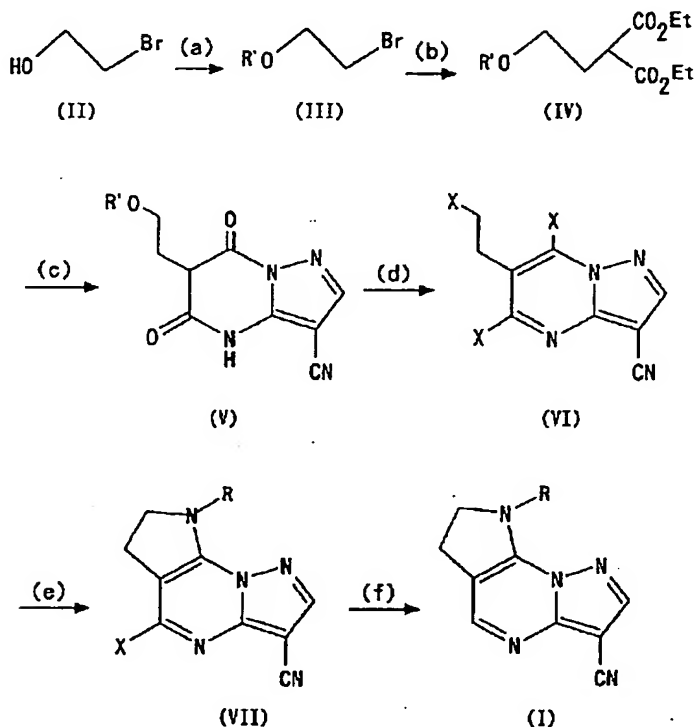
【0014】式中、Rは水素原子又は低級アルキル基を表す、で示される8-置換-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩、およびこれらの化合物を有効成分とする循環器系疾患治療剤を提供するものである。

【0015】本発明が提供する化合物は、薬効の持続化及び製造コストの面で前記式(A)並びに(B)で表される化合物の各問題点を克服し得るものであり、優れた循環器系疾患治療剤として現実の製品化が期待されるものである。

【0016】以下に本発明の化合物について詳細に説明するが、本明細書中において、「低級」なる語はこの語が付された基または化合物の炭素原子数が1~7個、好ましくは1~4個であることを意味する。

*

反 応 式



【0021】(式中、 R' はヒドロキシ基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、Rは前記定義と同様の意味を表す。)

【0022】すなわち、工程(a)は、エチルブロモヒドリン(II)のヒドロキシ基を保護して式(III)で示される化合物を得る工程である。ここで、ヒドロキシ基の保護基としては、例えばアセチル、ベンゾイル等の脂肪族あるいは芳香族アシル基；ベンジル、トリフェニルメチル等のアラルキル基；ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキ

*【0017】また、「低級アルキル基」は直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル等が挙げられるが、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルであり、特に好ましくはtert-ブチルである。

【0018】さらに、「ハロゲン原子」とは、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等である。

【0019】本発明化合物(I)は、例えば模式的に示した下記反応式の各工程に従い製造することができる。

【0020】

【化5】

シベンジルオキシカルボニル等の置換若しくは非置換ベンジルオキシカルボニル基；tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、フェニルイソプロピルジメチルシリル等の置換シリル基；テトラヒドロピラニル基等を例示することができるが、好ましくは、トリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基又はテトラヒドロピラニル基が用いられる。

【0023】反応は、それ自体不活性な溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、n-ヘ

キサン、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等の適当な溶媒中で、好ましくは例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、ピリジン、イミダゾール、ピコリン、ルチジン、N, N-ジメチルピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の有機塩基の存在下、上記で保護基として例示した基がハロゲン化された化合物、例えばトリフェニルメチルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリドと式(11)の化合物とを約0~約60℃程度の温度で数分~約2時間攪拌することによって行うことができる。また、トシル酸、トシル酸ピリジンもしくは酸性基を有するイオン交換樹脂の存在下にジヒドロピランと式(11)の化合物とを約0~約60℃程度の温度で数分~約2時間攪拌することによっても行うことができる。

【0024】なお、反応は不活性ガス、例えば窒素ガス、アルゴンガス気流中で行うことが好ましい。

【0025】上記の反応により式(111)の化合物が得られ、反応液はそのまま次の工程で用いることができるが、必要に応じて、反応液を通常行われる精製手段、例えばろ過、デカンテーション、抽出、洗浄、溶媒除去、カラム又は薄層クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、昇華等に付すことにより、式(111)の化合物を単離精製することもできる。

【0026】工程(b)は、上記工程で得られる式(111)の化合物に例えばマロン酸ジエチル等のマロン酸ジ低級アルキルエステルを反応させて式(1V)で示される化合物に変換する工程である。反応は前記で例示した中から選択される溶媒中で、前記した有機塩基または無機塩基、例えばナトリウム等の塩基の存在下に、式(111)の化合物とマロン酸ジエチルとを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約2~約24時間攪拌することにより行うことができる。

【0027】上記の反応で得られる式(1V)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0028】次の工程(c)は上記工程で得られる式(1V)の化合物に3-アミノ-4-シアノピラゾールを反応させて、式(V)で示される化合物を得る工程である。反応は、前記した中から適宜選択される溶媒中で、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下、両化合物を溶媒の沸点程度の比較的高温で約2時間~約一日攪拌することによって行うことができる。

【0029】なお、反応は不活性ガス、例えば窒素ガス又はアルゴンガス気流中で行うことが好ましい。

【0030】上記の反応で得られる式(V)の化合物

は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0031】次の工程(d)は、上記工程で得られる式(V)の化合物をハロゲン化し、式(VI)で示される化合物を得る工程である。反応は、無溶媒又は前記した中から適宜選択される溶媒中で、好ましくは前記例示した有機塩基、より好ましくはトリエチルアミンの存在下に、式(V)の化合物と、例えば五塩化リン、チオニルクロリド、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤とを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約30分~約5時間攪拌することにより行うことができる。

【0032】上記の反応で得られる式(VI)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0033】次の工程(e)は上記工程で得られる式(VI)の化合物にアンモニア又は低級アルキルアミンを反応させて、式(VII)で示される化合物を得る工程である。ここで、原料として用いられる低級アルキルアミンとしては、前記定義した低級アルキル基でモノ置換されたアミンが挙げられるが、具体的にはメチルアミン、エチルアミン、tert-ブチルアミン等が例示でき、特にtert-ブチルアミンが好ましい。反応は、前記した中から適宜選択される溶媒中で、好ましくは前記例示した有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に、式(VI)の化合物とアンモニア又は低級アルキルアミンとを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約30分~5時間攪拌することにより行うことができる。

【0034】なお、反応は不活性ガス、例えば窒素ガス又はアルゴンガス気流中で行うことが好ましい。

【0035】上記の反応で得られる式(VII)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0036】工程(f)は上記工程で得られる式(VII)の化合物を脱ハロゲン化して、本発明の式(I)で示される化合物を合成する工程である。脱ハロゲン化のためには、芳香族ハロゲン化合物を脱ハロゲン化するためには通常行われる還元反応を用いることができるが、式(VII)の化合物の3位シアノ基が還元されない程度の緩和な条件下で行うことが好ましい。このような反応を具体的に例示すれば、前記した中から適宜選択される溶媒中で、塩化パラジウム存在下、式(VII)の化合物と水素化ホウ素ナトリウムを攪拌することによって、目的とする本発明の化合物(I)を合成することができる。

【0037】以上の方法で本発明の化合物を合成することができるが、式(I)の化合物は必要に応じて有機酸又は無機酸で処理することにより任意の酸付加塩とする

こともできる。ここで用いられる有機酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の低級脂肪酸；安息香酸、*p*-ニトロ安息香酸等の置換又は未置換の安息香酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の（ハロ）低級アルキルスルホン酸；ベンゼンスルホン酸、*p*-ニトロベンゼンスルホン酸、*p*-プロモベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸等の置換又は未置換のアリールスルホン酸；ジフェニルリン酸等の有機リン酸を挙げることができ、無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ホウフッ化水素酸、過塩素酸、亜硝酸等が挙げられる。

【0038】以上のとおり、本発明の化合物はその構造式中に不斉炭素原子を有しないため製造過程で立体異性体が生ぜず、低コストで量産が可能である。かかる本発明の化合物の優れた薬理効果については後述する。

【0039】本発明化合物（I）は医薬としてヒトに投与する場合、年齢及び症状等によっても異なるがその有効量、例えば、通常1日に10～100mgを1～3回に分けて経口投与するのが好ましい。本発明の循環器系疾患治療剤は種々の剤型、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、トローチ剤、液剤等の経口投与剤とすることができる。上記製剤化は、それ自体公知の方法によってなし得る。すなわち、本発明化合物（I）をデンプン、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせて処方することにより錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤又はトローチ剤を製造することができる。かかる経口投与剤をヒトに投与する場合、年齢及び症状等によっても異なるがその有効量、例えば、通常1日に1*

表 1

被験化合物	初期血圧値	降圧率 (%)	降圧面積		
			0-3hr	0-5hr	0-8hr
生理食塩水	168±1	-1.6±0.4	0.2±0.5	0.5±0.5	0.3±0.3
化合物(A)	171±3	-24.6±2.8	-16.9±2.2	-12.3±2.0	-8.3±1.8
化合物(7)	171±2	-52.2±2.2	-38.1±1.9	-31.4±1.7	-25.0±1.6

【0043】上記の結果から明らかなように、対照化合物（A）と比較して本発明の化合物（7）の著しい降圧作用及び持続性が認められた。

【0044】また、他の薬理試験結果から、本発明の化合物にはK⁺チャンネルオープナーとしての作用、NO遊離作用、およびホスホジエステラーゼ阻害作用がある

* 0～100mgを1～3回に分けて経口投与するのが好ましい。

【0040】また、本発明の循環器系疾患治療剤は注射剤とすることもできる。この製剤化は、例えば、界面活性剤や分散剤等により予め生理食塩水等の水性担体に分散又は可溶化しておいてもよいし、あるいはまた、必要時にその都度分散又は可溶化し得るよう注射用結晶製剤又は凍結乾燥製剤としてもよい。上記水性担体には前述の成分以外にpH調整剤や安定化剤を任意成分として加えてもよい。かかる注射剤の投与量及び投与経路は特に限定されず、病状や患者の特性に合わせて静脈内、動脈内、皮下又は腹腔内に安全かつ必要な量を投与することができる。これらの投与は一気に投与してもよいし点滴等により徐々に投与してもよい。

【0041】以下に本発明の化合物の薬理試験及び毒性試験の結果を説明する。

【薬理試験】本発明化合物（I）の無麻酔自然発症高血圧ラット（SHR）における降圧作用を、tail-cuff法により評価した。被験薬物としては、後記実施例6で製造された化合物（7）を用いた。また、対照化合物としては前記化合物（A）[Ra=C(CH₃)₃；特開平2-275882号公報参照]を用いた。被験薬物及び対照化合物を、5mg/kgをそれぞれ0.5%CMC生理食塩水に懸濁して1群4匹のラットに経口投与した。降圧作用は、薬物投与後の血圧の変化を正常時血圧を100%とした降圧率(%)で表わし、最大反応時の降圧率(%)を求めて評価した。また、投与後3時間、5時間及び8時間の降圧率(%)の経時変化をプロットして血圧降下率曲線を求め、この曲線下の面積（降圧面積）から降圧作用の持続性を評価した。結果を表1に示した。

【0042】

【表1】

ことが判明した。

【0045】【毒性試験】本発明の化合物の急性毒性試験を下記の方法で行った。ICR系雄性マウスを4週齢で購入し、約10日間の予備飼育の後実験に供した。被験薬物は、マウス体重10g当たり0.1mlになるように1%セルメチルセルロース液に懸濁し金属製胃ソルデを

用いて強制経口投与した。尚、マウスは実験の前日から16時間絶食とした。投与後の観察期間を14日間とし、14日後の生存率からリッチフィールド・ウィルコクソン法によってLD₅₀値を求めた。その結果、化合物(7)のLD₅₀値は2g/kg以上であった。

【0046】

【実施例】以下に本発明の化合物の実施例及び製剤例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、かかる記載によって本発明が何ら限定されるものでないことはいうまでもない。

【0047】なお、以下の記載において用いる略号は、それぞれ下記の意味を有する。

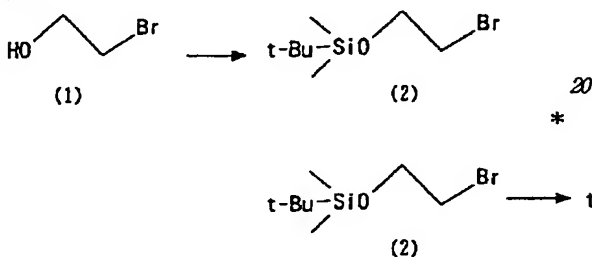
Et : エチル

t-Bu : tert-ブチル

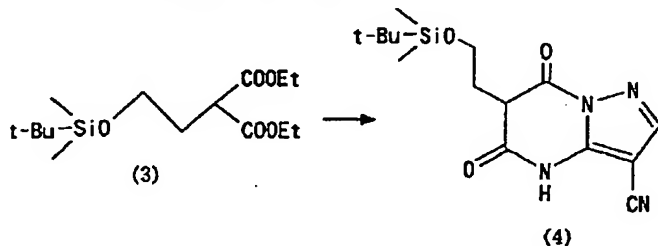
【0048】実施例1

【0049】

【化6】



【0053】ナトリウム1.59gを、窒素ガス気流中室温にて無水エタノール150mlに溶解し、この溶液にマロン酸ジエチル9.6g及び上記実施例1で得られた化合物(2)16.5gを加えて、窒素ガス気流中16時間加熱還流する。反応終了後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解して水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)に付して、化合物(3)を無色液体として15.1g(収率: 79. ※



【0056】ナトリウム0.92gを、窒素ガス気流中室温にて無水エタノール100mlに溶解し、この溶液に上記実施例2で得られた化合物(3)6.36g及び3-アミノ-4-シアノピラゾール2.16gを加えて、窒素ガス気流中21時間加熱還流する。反応終了後、析出物を濾取してエタノールで洗浄し減圧下乾燥す

* 【0050】 t-ブチルジメチルシリクロライド15.05g及びイミダゾール17.02gを無水アセトニトリル200mlに溶解し、窒素ガス気流中、室温にて10分間攪拌する。この溶液にエチルプロモヒドリン(1)13.2gを加えて、窒素ガス気流中、室温にて18時間攪拌する。反応液から溶媒を減圧下留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、1規定塩酸及び水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン)に付して、化合物(2)を無色液体として17.75g(収率: 74.2%)得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.39 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.6Hz, 2H)

【0051】実施例2

【0052】

【化7】

※1%)得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 6H), 2.07~2.14 (m, 2H), 3.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.65 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.13~4.24 (m, 4H)

【0054】実施例3

【0055】

【化8】

る。得られる固体を水に溶解し、氷冷下、1規定塩酸でpHを4に調整した後食塩で塩析する。析出物を濾取して水で洗浄し減圧下乾燥して、化合物(4)を淡赤色固体として3.33g(収率: 49.9%)得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: -0.04 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 2.59~2.71

11

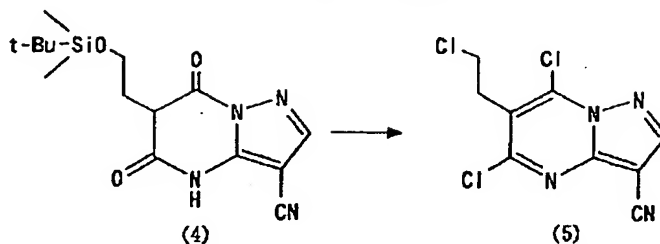
12

(m, 2H)、3.53 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.96~5.00 (m, 2H)、8.24 (s, 1H)

* 【0057】 実施例4

【0058】

* 【化9】



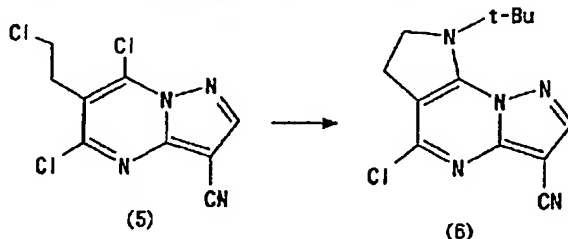
【0059】 実施例3で得られた化合物(4) 3.34 gにオキシ塩化リン10.7 gを加え、氷冷下、トリエチルアミン1.01 gを加える。この混合物を120℃にて2時間加熱撹拌した後室温に戻し、氷水中に投入する。この水溶液のpHを炭酸カリウムでアルカリ性に調整した後クロロホルムで抽出し、得られた有機層を炭酸カリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ※

※n-ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム)に付して、化合物(5)を白色結晶として1.56 g(収率: 56.6%)得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.51 (t, J=6.9 Hz, 2H)、3.86 (t, J=6.9 Hz, 2H)、8.45 (s, 1H)

【0060】 実施例5

【0061】

【化10】

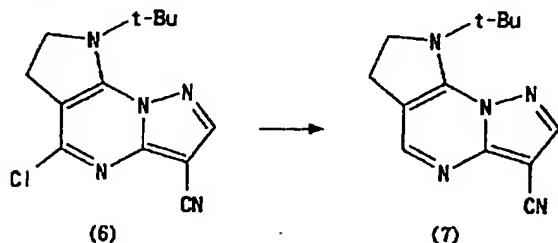


【0062】 実施例4で得られた化合物(5) 0.74 gを無水ジメチルホルムアミド7.5 mlに溶解し、この溶液にt-ブチルアミン0.197 g及びトリエチルアミン0.545 gを加えて、窒素ガス気流中、90℃にて2時間加熱撹拌する。反応終了後、室温まで冷却して析出する固体を濾取し、エタノールで洗浄した後減圧下乾燥して、化合物(6)を無色結晶として0.63 g(収率: 85.1%)得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71 (s, 9H)、3.10 (t, J=9.2 Hz, 2H)、4.09 (t, J=9.2 Hz, 2H)、8.16 (s, 1H)

【0063】 実施例6

【0064】

【化11】



【0065】 実施例5で得られた化合物(6) 330. 50 H)

6 mgをテトラヒドロフラン20 mlに溶解し、さらにメタノール10 mlを加えて窒素ガス気流中で氷冷する。この溶液に塩化パラジウム106.3 mgを加えた後、さらに水素化ホウ素ナトリウム227 mgを徐々に加えて、窒素ガス気流中同温度にて30分間撹拌する。反応液に塩化パラジウム212.8 mg及び水素化ホウ素ナトリウム454 mgを追加して同様に30分間撹拌した後、室温まで戻しさらに1時間撹拌する。反応液から不溶物を濾去して得られる濾液の溶媒を減圧下留去する。得られた残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥する。さらにこの溶液に活性炭0.1 gを加えて室温で1時間撹拌した後、セライト濾過して得られる濾液の溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム-アセトン)に付し、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(8)を白色結晶として160 mg(収率: 55.3%)得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71 (s, 9H)、3.11 (t, J=9.2 Hz, 2H)、4.05 (t, J=9.2 Hz, 2H)、8.03 (s, 1H)、8.18 (s, 1

【0066】

製剤例1 (錠剤)

組成：化合物(7)	25g
乳糖	130g
結晶セルロース	20g
とうもろこし澱粉	20g
3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液	100ml
ステアリン酸マグネシウム	2g

製法：化合物7、乳糖、結晶セルロース及びとうもろこし澱粉を、60メッシュふるいで篩過し均一に混合したのち練合機にいれ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで16メッシュふるいで篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後、16メ*

*ツシュふるいを通して整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量200mgの錠剤にした。

【0067】

製剤例2 (カプセル剤)

組成：化合物(7)	25g
乳糖	125g
コーンスターチ	48.5g
ステアリン酸マグネシウム	1.5g

製法：上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるよう十分攪拌したのち、これを0.2gずつゼラチンカ※20

※プセルに充填し、経口投与用のカプセル剤を得た。

【0068】

製剤例3 (錠剤)

組成：化合物(7)	25g
乳糖	130g
結晶セルロース	20g
とうもろこし澱粉	20g
3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液	100ml
ステアリン酸マグネシウム	2g

製法：化合物(7)に乳糖、結晶セルロース及びとうもろこし澱粉を60メッシュふるいで篩過し、均一に混合したのち練合機にいれ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで16メッシュふるいで篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後、16メッシュふるいを通して整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量200mgの錠剤にした。

【0071】

【発明の効果】本発明の化合物(1)は、製造工程で立体異性体を生じることがないので異性体の分離操作による損失がなく、同様の薬効を示す類似化合物より製造コストが低い。そのため、現実の臨床の場で用いられる医薬品として開発する場合に有利である。また、当該化合物を含有する本発明の循環器系疾患治療剤は、優れた血管拡張作用、冠血流量増加作用、抗高脂血症作用、血小板凝集抑制作用、降圧作用などを有し、効果の持続性及び安全性も高い。そのため、虚血性心疾患、例えば狭心症、心筋梗塞など、脳を含む循環不全に伴う疾患、高血圧症、動脈硬化症、血栓などの予防及び治療剤として有用である。

【0069】製剤例4 (注射剤)

1バイアル中に化合物(7)の塩酸塩50mgを粉末のまま充填する。用時、蒸留水約3~4mlを添加して注射剤とする。

【0070】

製剤例5 (散剤)

化合物(7)	200mg
乳糖	800mg
全重量	1000mg

上記の成分を混合して散剤とする。

(9)

特開平7-267960

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A61K 31/505

識別記号

ADN

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.